

THESIS

MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE POSTMORTALEN ABBAUSTUFEN DES PULPENEIWEISSES
IM HINBLICK AUF IHRE DIFFUSIONSFÄHIGKEIT
DURCH DIE ZAHNHARTSUBSTANZ IN VITRO
UND IHR VERHALTEN IM TIERVERSUCH

Alfred Mayer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KONSERVIERENDEN ABTEILUNG
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. M. SCHUG-KÖSTERS)
DER KLINIK FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFERKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. Dr. J. HEISS)

DIE POSTMORTALEN ABBAUSTUFEN DES PULPENEIWEISSES
IM HINBLICK AUF IHRE DIFFUSIONSFÄHIGKEIT
DURCH DIE ZAHNHARTSUBSTANZ IN VITRO
UND IHR VERHALTEN IM TIERVERSUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Mayer

aus Haunstetten

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. M. SCHUG-KÖSTERS
Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19.7.1966

INHALTSÜBERSICHT

A. EINLEITUNG

B. LITERATUR

Die Verschiedenen Vorstellungen des Herdgeschehens

I. Die bakterielle Theorie

II. Die Toxintheorie

III. Die Allergietheorie

Problemstellung

C. MATERIAL UND METHODIK

I. Aufbereitung des Materials und Versuchsanordnung

a) Für den abakteriellen Pulpenabbau

b) Für den bakteriellen Pulpenabbau

II. Gewinnung des Injektionsmaterials für die Tierversuche

a) Natives Eiweiss

b) Autolysat

1) Eventuell durch die Zahnhartsubstanz nach aussen
diffundierte Stoffe im Tierversuch

2) Intradentale Abbaustufen im Tierversuch

c) Heterolysat

1) Eventuell durch die Zahnhartsubstanz diffundierte
Stoffe

2) Sämtliche beim bakteriellen Abbau entstehende
Stoffe

aa) Toxinauszug

bb) Heterolysat-Filtrat

cc) Reines verdünntes Heterolysat

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- I. Die Diffusionsfähigkeit der beim Pulpenabbau entstehenden Stoffe
 - a) Beim autolytischen Zahnmarkabbau
 - b) Beim heterolytischen Zahnmarkabbau
- II. Das Verhalten von abakteriellen und bakteriellen Pulpenabbau-
produkten im Tierversuch
 - A) Einleitende Versuche
 - B) Hauptversuche
 - I. Abakterielle Abbaustufen im Tierversuch
 - a) Durch die Zahnhartsubstanz diffundierte Stoffe
 - b) Intradental verbliebene Abbaustufen
 - II. Bakterielle Abbaustufen im Tierversuch
 - a) Die Reaktion auf diffundierte Stoffe
 - b) Die Reaktion auf das Gesamtheterolysat
 - aa) Toxinauszug
 - bb) Heterolysat-Filtrat
 - cc) Reines verdünntes Heterolysat
 1. Im Tierversuch
 2. In der qualitativen und quantitativen
Keimbestimmung

III. Histologische Untersuchungen

E. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

- I. Diffusionsmöglichkeiten und Art der diffundierten Eiweiss-
abbauprodukte
- II. Das Verhalten der diffundierten und intradental verbliebenen
Eiweissabbaustufen im Tierversuch

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Die Diagnose "Herderkrankung" kann bis heute nur "ex juvantibus" gestellt werden, da sowohl Ursache als auch auslösende Faktoren noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind.

Die wissenschaftliche Untermauerung des Herdgeschehens wurde bei der bakteriellen, der Toxin-, der Allergie- sowie der neuralen und der neuroendokrinen Theorie versucht.

Auf Anregung von Frau Prof. M. Schug-Kösters habe ich mir zur Aufgabe gestellt, die beim autolytischen und heterolytischen Zahnmarkabbau entstehenden und freiwerdenden Stoffe hinsichtlich ihrer Diffusionsfähigkeit durch die Zahnhartsubstanz in vitro zu untersuchen und auf ihr Verhalten im Tierversuch zu prüfen.

DIE VERSCHIEDENEN VORSTELLUNGEN DES HERDGESESHEHENS

I. DIE BAKTERIELLE THEORIE

Nach ihr stellt der "Herd" eine lokalisierte Bakterienansammlung dar, von der aus es kontinuierlich oder in Schüben zu einer Keimausstreuung in den Organismus kommt. Im Anschluss daran soll eine spezifische Lokalisation in bestimmten Organen erfolgen und dort sollen dann entzündliche Erscheinungen hervorgerufen werden.

Pässler (20) hat als erster 1909 Kopfherde als Ursachen mannigfacher Erkrankungen bezeichnet. Chronische Tonsilleninfektion, chronische Infektion von den Zähnen ausgehend, auch wenn diese tadellos gefüllt sind, und alveoläre Pyrrhoe seien Quellen allgemeiner Infektionskrankheiten. Somit stellte er die Definition "Herdinfektion" bzw. "Fokalinfection" auf. In vorgebildeten oder durch die Infektion entstandenen "toten Räumen" (Pulpencauum nach Nekrose des Zahnmarkes bzw. Krypten chronisch-entzündlich veränderter Tonsillen) komme es zur Keimansiedlung, da hier keine biologischen Abwehrkräfte wirksam seien. Durch die Blut- und Lymphwege erfolge dann zeitweise ein Übertritt der Bakterien in den Organismus.

1930 benannte Pässler (20) weitere Infektionsherde. Sowohl beim chronischen Alveolarabszess, als auch bei Granulomen und Zysten, sei der bindegewebige Schutzwall zeitweilig für Keime durchlässig, namentlich wenn beim Wachstum des Granuloms oder der Zyste ein Umbau der Kapsel stattfindet.

Rosenow (27) versuchte 1924 diesen Übertritt, vor allem aus Zahngranulomen, im Tierexperiment an Hunden nachzuweisen. Er berichtet: "Die Einführung von Bakterien in geeigneter Dosis" unter anderem "in den Peritonealraum hatte in geeigneten Fällen spezifische Lokalisation zur Folge". Die Herdbakterien, besonders Streptokokken, sollen also die Fähigkeit zur "elektiven Lokalisation", das heisst zur Manifestation der Sekundärerkrankung an bestimmten Organen (Gelenke, Herz, Nieren usw.) besitzen.

Diese Befunde Rosenows (27) wurden von verschiedenen Forschern, unter anderem von Precht (22), Adloff (2) und Franke (8) bestätigt. Schottmüller (33), Grumbach (12), Wannenmacher (38), Lautenbach (18) und andere lehn-

ten sie ab.

Der von Hunter (16) 1911 geprägte Begriff "oral sepsis" ist für Veil (37) genauer als die Definition "Fokalinfection", da er sowohl die Häufigkeit der vom Munde ausgehenden Erkrankungen als auch die Streptokokkennatur des Erregers herausstelle. Der wichtigste Infektionsherd sei das Zahngranulom.

II. DIE TOXINTHEORIE

Die Auslösung von Sekundärererscheinungen wird dabei nicht den Bakterien, sondern ihren giftigen Stoffwechselendprodukten oder eventuell beim abakteriellen Eiweissabbau entstehenden Toxinen zugeschrieben. Die Ausbreitung soll dabei hämatogen, lymphogen oder perineural vor sich gehen.

1930 vertrat Pässler (20) die Meinung, dass die Bakterien beim Übertritt in den Organismus zugrunde gehen können, wobei sich Endotoxine bilden sollen, die zur Schädigung empfindlicher Zellen führen.

Slauk (30) gliederte 1937 den Begriff "Herdfektion" in "Fokalinfekt" und "Fokalttoxikose" auf. Gemeint ist einmal eine hämatogene Keimstreuung, zum anderen eine Toxinausschwemmung in den Liquor, die beide von dem selben Herd ausgehen können. Später forderte er, über die "allergische" Denkform die "fokalttoxische" nicht zu vernachlässigen. Von Veil (37), Wannenmacher (38) und Böhmig (4) werden die Theorien Slauks (30) abgelehnt.

Rössle (26) sah 1939 in der Fokalinfection eine abgeschwächte Form der Sepsis, die hartnäckige Nachkrankheiten zur Folge haben kann. Eine geringfügige Allgemeininfektion. Toxine und Allergene nehmen seiner Ansicht nach vom Fokus ihren Ausgang.

Hiller, Zinnert und Geffert (15) schrieben 1954 den beim Pulpeneiweissabbau intermediär entstehenden Polypeptiden eine Bedeutung für das Herdgeschehen zu.

Gäbelein (9) zog 1956 aus der Existenz von Dimethylsulfid in pulpentoten

Zählen Folgerungen für die Pathogenese der Herderkrankung.

Maschinski und Bürger (19) konnten dagegen nachweisen, dass die Menge des gebildeten Dimethylsulfids ungefähr $1/100$ des gebildeten Schwefelwasserstoffes beträgt, wobei die Toxizität des letzteren 100fach stärker ist.

Pfeifer und Weskott (21) berichten 1963, dass neben den Bakterienstoffwechsel- und -zerfallsprodukten auch abgebautes Pulpen- und Dentineiweiss an einer Toxinausschwemmung beteiligt seien.

In Veröffentlichungen von 1961 schreibt Eger (7) sogenannten atenkotrophen Stoffen eine bedeutende Rolle zu: "Herdgeschehen ist eine Frage des Verhaltens der Abwehrsysteme des Organismus. Ihre gesteigerten krankhaften Reaktionen sind gleichbedeutend mit Herderkrankung. Als Vermittler derartiger Reaktionen spielen endogene Reizstoffe (atenkotrope Stoffe) eine entscheidende Rolle, wie der Modellversuch am Tier zeigt. Kleine Mengen dieser Substanz stimulieren die zelluläre und humorale Abwehr. Grössere Mengen lösen krankhafte Reaktionen aus, die die natürliche Resistenz zum Erliegen bringen und an Organen als Hepatitis, Myokarditis, Nephritis und Arteriitis erscheinen. Ein grosser Teil der Herderkrankungen dürfte nicht durch allergische Vorgänge auf der Basis einer Antigen-Antikörperreaktion zustande kommen, sondern durch direkte und unmittelbare Wirkung atenkotroper Stoffe."

Glaser (10) zieht aus den von Eger (7) gemachten Beobachtungen den Schluss: "Die tierexperimentellen Untersuchungen verschiedener Forscher bewiesen die Möglichkeit einer direkten Gifteinwirkung auf den Organismus durch dauernde Mikromengen zerfallenden Zahn-Eiweisses. Nicht nur das Dentin-Eiweiss, sondern auch die Bakterien und ihre Zerfallsprodukte innerhalb der unverorgten Kanalenden haben an einer Toxinausschwemmung in die Umgebung des Zahnes Anteil."

III. DIE ALLERGIETHEORIE

Als Antigene gelten sowohl Bakterien- als auch körpereigene Eiweisszerfallsprodukte und durch den Umbau von körpereigenem Eiweiss entstandene Fremdeiweisse. Die Sensibilisierung des Organismus gegen diese Antigene soll

dann die allergische Reaktion in Form einer Ferneinwirkung als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion hervorrufen.

Rössle (26), Berger und Hansen (3) gehörten zu den Wegbereitern dieser Theorie.

Die beiden letztgenannten Autoren sind 1939 nicht mehr für die alte mechanisch-bakteriologische Metastasenlehre. Nach ihnen ist der Fokalinфекt eine Allergieäusserung des dauernd vom Fokus aus mit Antigenen überschwemmten Körpers.

Für Siegmund (29) waren 1939 die Herde nicht nur, wenn auch meistens, bakterielle Streuherde, sondern auch immunisatorisch wirksame Foci. Von ausschlaggebender Bedeutung sei dabei die Immunitätslage des Organismus. 1950 ergänzte er diese Ausführungen und sagte, die allergische und immunbiologische Umstimmung des Organismus sei auf die Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems zurückzuführen.

Thielemann (36) sah 1944 in der Herderkrankung eine Systemerkrankung und nicht nur die Erkrankung eines Einzelnen Organs. 1956 vertrat er die Meinung, dass nur selten die bakterielle Streuung zu Herderkrankungen führt, wesentlich häufiger seien Auswirkungen unspezifischer Art über das Vegetativum oder den allergischen Bereich.

Dittmar (6) sah 1959 als gesichert an, dass vom Fokus neben einer Keim- und Toxinausschwemmung auch proteolytische Zerfallsprodukte als Allergene in den Organismus gelangen. Deshalb besteht seiner Ansicht nach neben den Begriffen der Fokalinfection und der Fokaltoxikose, der Begriff der Fokalallergie zu recht.

Um am Patienten eine eventuell vorliegende Herderkrankung nachweisen zu können, wurden mehrere Provokations- und Testmethoden entwickelt, die auf die Allergietheorie aufbauen. Es sind dies unter anderen der Bottyan-, Spenglersan-, Penicillin- und Histamin-Bindehauttest.

Das Antigen nach Bottyan (5) wird aus bakterienfreien apicalen Zahngranulomen und aus dem Eiweiss chronisch entzündeter Tonsillen mit 12 %iger Kochsalzlösung gewonnen. Auf 1 cm³ 12 %iger Kochsalzlösung kommen zwei bis drei wahllos gesammelte, eiterfreie Granulome und ein Tropfen 1 %iger Trypaflavinlösung. Während Klees (17) und Proell (23) die Leistungs-

fähigkeit dieses Testes mit 100 % angeben, haben Lautenbach (18) und Heiss (13) diese Befunde nicht bestätigen können.

Der Spenglersan-Test arbeitet mit polyvalenten Immunkörpern, die aus dem Blut hochimmunisierter Kaninchen hergestellt werden. Die genaue Zusammensetzung des Präparates wird vom Hersteller nicht angegeben. Es soll sich um ein diagnostisches Hilfsmittel handeln, das durch kurzfristige, mehr oder weniger intensive Schmerzreaktionen die Foci anzeigen soll, welche für die Streuung pathogener Keime aus diesem Bereich in Frage kommen. Die Untersuchungen Lautenbachs (18) ergaben, dass auch dieser Test keine diagnostische Handhabe bei Patienten mit Herdverdacht bot.

Dem Penicillin-Fokaltest liegt die Beobachtung zugrunde, dass unterschwellige Penicillinkonzentrationen eine Stimulierung des Bakterienwachstums bewirken. Diese soll sich am Fokus (Zähne oder Tonsillen) in einer vorübergehenden Exazerbation der chronischen Entzündungen zeigen. Der Vorteil dieser Methode soll darin bestehen, dass während der Zeit der zu erwartenden Streuung der Penicillinblutspiegel noch bakteriestatisch ist. Es soll also mit der gleichen Injektion eine Herdprovokation und ein Schutz vor dieser Provokation erzielt werden. Der Penicillintest wurde ebenfalls von Lautenbach (18) untersucht, wobei er keine Brauchbarkeit als Diagnostikum feststellen konnte.

Der von Remky (24) propagierte Histamin-Augenbindehauttest soll bei der "Herddiagnostik" speziell im Bereich des Kopfes als "Leitprobe" brauchbar sein. Bei "Herdinfektionskranken" würde eine ausserordentliche Erweiterung der Kapillaren beim Einträufeln von Histaminlösung verschiedener Konzentration an der Konjunktiva zu sehen sein. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit der empfindlichen Bindehautgefässe auf stark verdünnte Histaminlösungen soll für die veränderte Reaktionslage des vegetativen Nervensystems im gleichen Reizsegment beweisend sein. Nach den Untersuchungen Lautenbachs (18) können auch durch diesen Test keine Aussagen über Fernwirkungen eines Herdes gemacht werden.

Da nachfolgende Untersuchungen mit der neuralen- bzw. neuroendokrinen Vorstellung vom Herdgeschehen in keinerlei Zusammenhang stehen, soll hier auf diese Theorien nicht weiter eingegangen werden.

PROBLEMSTELLUNG

Der kurze Überblick über die Literatur zeigt, dass neben der bakteriellen, vor allem die Toxin- und die Allergietheorie viele Anhänger und Gegner haben.

In diesem Zusammenhang war es interessant, die Diffusionsmöglichkeit des abakteriell bzw. bakteriell abgebauten Pulpengewebes durch die Zahnhartsubstanz zu prüfen und sowohl die intradentalen Abbaustufen als auch die eventuell diffundierenden Stoffe auf ihr Verhalten in Tierversuchen hin zu untersuchen.

C. MATERIAL UND METHODIK

Da geeignete menschliche Zähne nicht in ausreichender Anzahl zur Verfügung standen und wegen der geringen Dimensionen nicht geeignet waren, wurden für die Versuche Kälberzähne gewählt.

H. und Ph. Schubert (34) zeigten, dass das Serumweißelektrophoresediagramm dem der Kalbspulpen sehr ähnlich ist. Bei der elektrophoretischen Auftrennung von Dentinliquor fand Spreter von Kreudenstein (31) ähnliche Ergebnisse. In seinen mit Stüben (31) durchgeführten Untersuchungen verwendet er Schweinezähne.

I. AUFBEREITUNG DES MATERIALS UND VERSUCHSANORDNUNG

a) FÜR DEN ABAKTERIELLEN PULPENABBAU

Die Zähne frisch geschlachteter, 11 Monate alter Kalber wurden unter Wahrung aseptischer Kautelen extrahiert. Verwendung fanden dabei nur der 2. und 3. Prämolare des Oberkiefers, da der 1. Prämolar für diese Versuche zu klein und der 1. Molar meist noch nicht voll ausgebildet ist.

Die Zähne zeigen deutlich voneinander abgegrenzt Zahnkrone, Zahnhals und Wurzel. Das foramen apicale ist relativ weit, der Hartschubstanzmantel relativ dünn.

Im Anschluss an die Extraktion wurden die Zähne während einer Sekunde in Tuluol (25) getaucht. Sofort nach Verdunstung des Tuluols wurden die foramina apicalia mit Phosphatzement "Bayer" verschlossen. Im Anschluss daran erfolgte die Befreiung der Zähne von Wurzelhaut- und Schleimhautresten. Außerdem wurden die tiefen Kunden (14) von Nahrungsresten befreit und ebenfalls mit Phosphatzement aufgefüllt um unbeherrschbare Sporenbildner abzuschliessen.

Nach Erhärtung des Phosphatzementes wurden sowohl die Kappen über den foramina als auch die Kauhöcker mit einer Schicht Siegelack bzw. Kernmasse

überzogen. Die flüssig aufgetragenen Massen wurden mit einem heissen Instrument an den Rändern zusätzlich angeschmolzen um einen möglichst guten Randabschluss zu gewährleisten. Durch diese doppelte Überkappung der foramina sollte ein luft-, wasser- und bakteriendichter Abschluss des Pulpengewebes von dieser Seite her geschaffen werden.

Die verschlossenen Zähne wurden nun mit Paraffin überzogen oder ohne Paraffinmantel belassen, je nachdem, ob eine eventuelle Diffusion ermöglicht oder verhindert werden sollte.

Der für die Pulpa somit geschaffene "natürliche, innere Brutbehälter" wurde nun, an sterilen Seidenfäden hängend, und mit den Wurzelspitzen nach oben orientiert, in sterilen Steilbrustflaschen (Inhalt 250 cm³), die als "äusserer Brutbehälter" dienten, fixiert. Der Seidenfaden wurde dabei zwischen innerer Flaschenhalswand und Gummipfropfen eingeklemmt. Jede Flasche beherbergte 6-8 Kälberzähne.

Je nach Fragestellung wurde als umgebendes Medium für den "inneren Brutbehälter" a) 2 %iger steriler Agar-Agar, ein eiweissfreies Polyglucuronid, b) sterile physiologische Kochsalzlösung oder c) sterile 15 %ige Gelatine verwendet.

Der Abbau des Pulpeneiweisses konnte nun entsprechend den Verhältnissen, wie sie im natürlichen Zahn gegeben sind (32) unter Luftabschluss erfolgen. Die umgebenden Medien gewährleisteten den Feuchtigkeitsgehalt und dienten als Träger für Nachweisreagentien bzw. sollten sie eventuell durch die Zahnhartsubstanz diffundierende Stoffe auffangen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Zähne in plangeschliffenen Glasküvetten so orientiert, dass der erstarrte Agar-Agar von den Verschlusskappen der foramina überragt wurde. Ausserdem wurde der vor dem Erstarren mit Ninhydrin (Reagens auf freie NH₂-Gruppen. Die α -Aminosäuren werden durch das Reagens oxydativ desaminiert und decarboxyliert. Dies führt zu einer charakteristischen Blau-Violett-Färbung des sonst im Medium farblosen Reagens.) versetzte Agar-Agar mit Paraffin überschichtet, ohne dass die Ränder der Verschlussmasse berührt werden. So sollte ein Abfliessen des Autolysates in das Trägermedium durch eventuelle undichte Stellen des Verschlussmaterials verhindert werden. Der Raum über der Paraffinschicht wurde als feuchte Kammer gestaltet.

Die Bebrütung erfolgte bei den von Agar-Agar und physiologischer Koch-

salzlosung umgebenen Zähnen bei 27 Grad C. Die in Gelatine eingebrachten Zähne wurden bei Zimmertemperatur bebrütet, um eine Verflüssigung zu verhindern.

b) FÜR DEN BAKTERIELLEN PULPENABBAU

Bei den Untersuchungen über den bakteriellen Pulpenabbau wurden im grossen und ganzen dieselben Versuchsanordnungen gewählt wie beim abakteriellen. Vor dem Verschluss der foramina wurde das Pulpengewebe mit Keimen aus gangränösem Material menschlicher Zähne beimpft.

II. GEWINNUNG DES INJEKTIONSMATERIALS FÜR DIE TIERVERSUCHE

a) NATIVES EIWEISS

Die extrahierten und gereinigten Zähne frisch geschlachteter Kälber wurden unter aseptischen Kautelen in einem kleinen Schraubstock gesprengt und die Pulpa mit sterilem Instrumentarium entnommen. Das Gewebe war von fester Konsistenz, rosa-fleischfarben, glänzend und geruchlos. Der pH-Wert lag bei 7,4; das Gewicht 2-3 g je Pulpa.

Das Pulpenmaterial wurde dann im Multimixergerät weitmöglichst zerkleinert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte im Mörser mit Seesand unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung. Nach dem Abzentrifugieren des Sandes und kleiner Gewebefetzen wurde das Homogenisat im BKS-Filter mittels Wasserstrahlpumpe filtriert und in Ampullen abgefüllt.

Sämtliche verwendeten Geräte und Hilfsmittel waren steril.

b) AUTOLYSAT

1) Eventuell durch die Zahnhartsubstanz nach aussen diffundierte Stoffe im Tierversuch

Zu diesem Zweck wurden den unter I. beschriebenen Medien Gelatine und physiologische Kochsalzlösung Proben entnommen und diese nach Prüfung auf Keimfreiheit in Ampullen eingebracht.

2) Intradentale Abbaustufen im Tierversuch

Die Entnahme des Materials erfolgte wie unter a) beschrieben. Je nach Dauer der Bebrütung wurde die Pulpa erweicht, breiig oder total verflüssigt vorgefunden. Die festen Bestandteile waren weissgrau, von spermatoidem Geruch und der pH-Wert lag bei 7,0. Das flüssige Autolysat war hellgelb und klar.

Die Aufbereitung der festen Gewebsteile erfolgte wie unter a) beschrieben.

c) HETEROLYSAT

1) Eventuell durch die Zahnhartsubstanz diffundierte Stoffe

Dem trüben, gangränös riechenden, verflüssigten Gelatinemedium, in dem mit gangränösem Material beimpfte Zähne bebrütet worden waren, wurde eine Probe entnommen und in Ampullen eingebracht. Das Vorhandensein von Bakterien wurde geprüft.

2) Sämtliche beim bakteriellen Abbau entstehenden Stoffe

Kurze Zeit vorautolysiertes Pulpengewebe wurde zerkleinert und in Petrischalen mit gangränösem Material aus menschlichen Zähnen beimpft. Die Bebrütung erfolgte bei 37 Grad C im Anaerobenapparat. Nach 5 Tagen war das

Material vollständig verflüssigt, trübe und verbreiterte ausserordentlich starken Gangrängeruch. Der Druck im Anaerobenapparat war angestiegen. Dieses Material wurde nun aufgeteilt.

aa) Toxinauszug

Aus dem ersten Teil wurde ein Toxinauszug nach Schach (32) hergestellt: Zu einer Portion flüssigen Heterolysats wurde die 10fache Menge 5 %iger Salzsäure gegeben und das Gemisch in einer Erlmeyerkolben gegossen. Dieser wurde mit einem Wattepfropfen verschlossen und drei Stunden in ein kochendes Wasserbad gestellt. Dann wurde durch Watte und später durch Filtrierpapier filtriert.

Dem gemessenen Filtrat wurden zwei Volumina 100 %iger reiner Äthylalkohol hinzugegeben und vermischt. Der Alkohol konnte 30 Minuten bei Zimmertemperatur einwirken, um Eiweiss zu koagulieren und Farbstoffe zu lösen.

Anschliessend wurde zentrifugiert und durch Papier filtriert. Die Rückstände wurden verworfen. Um den Alkohol wieder zu entfernen wurde auf 1/3 des Filtrates im Wasserbad bei 60-70 Grad C abgedampft.

Der schwach saure Toxinextrakt wurde in Ampullen abgefüllt.

bb) Heterolysat-Filtrat

Der zweite Teil des verflüssigten Pulpengewebes wurde im bakterien-dichten BKS-Filter filtriert und die nun klare Flüssigkeit in Ampullen eingebracht. Die Keimfreiheit wurde geprüft.

cc) Reines verdünntes Heterolysat

Der Rest wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf das 10fache verdünnt und sowohl unfiltriert als auch unsterilisiert in Ampullen eingebracht. Eine quantitative Keimzahlbestimmung wurde angesetzt.

D. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

I. DIE DIFFUSIONSFÄHIGKEIT

DER BEIM PULPENABBAU ENTSTEHENDEN S T O F F E

a) BEIM AUTOLYTISCHEN ZAHNMARKABBAU

1. Versuchsreihe

Hier sollte geklärt werden, ob Eiweissabbaustufen beim abakteriellen Pulpenabbau den Zahnhartsubstanzmantel durchdringen.

- aa) Die in Steilbrustflaschen fixierten paraffinfreien Zähne wurden in verflüssigten und wieder auf Handwärme abgekühlten Agar-Agar eingebettet. Der erstarrte Agar-Agar wurde mit einer 1 %igen Ninhydrinlösung überschichtet, die nach unten hineindiffundieren konnte. Bebrütet wurde bei 37 Grad Celsius.

Versuchsergebnis

Es zeichneten sich während der Bebrütung zunächst im Bereich der Bifurkationen intensiv gefärbte blau-violette Höfe ab, die sich innerhalb einer Woche bis zum Boden des Brutbehälters ausbreiteten. Über den verschlossenen foramina blieb der Agar unverfärbt.

Nach Entnahme und Reinigung der Zähne zeigte sich das Wurzelzement zwischen Verschlusskappenrand und Schmelz-Zementgrenze ebenfalls intensiv gefärbt. Die Schmelzkapuze blieb ungefärbt. Bei der Öffnung des Hartsubstanzmantels zeigte sich das Pulpengewebe je nach Bebrütungs-dauer teilweise oder vollständig abgebaut. Völlige Verflüssigung war in sämtlichen Fällen nach dreiwöchiger Bebrütung eingetreten.

- bb) Im Parallelversuch wurden Paraffinüberzogene Zähne verwendet. Der Agar-Agar blieb auch nach längerer Bebrütung ungefärbt und nach Eröffnung zeigte sich das Pulpenmaterial auch bei über einjähriger Bebrütung nur teilweise abgebaut.

2. Versuchsreihe

Sie galt der Frage nach den intradental verbliebenen Eiweisskörpern und der Art der durch die Zahnhartsubstanz hindurchdiffundierten Stoffe. Als umgebendes Medium für die "inneren Brutbehälter" wurde physiologische Kochsalzlösung ohne Reagenzienzusatz verwendet. Die Zähne blieben ohne Paraffinüberzug und die Bebrütung erfolgte bei 37 Grad C.

V Versuchsergebnisse

- aa) Schon nach 48ständiger Bebrütung zeigte die physiologische Kochsalzlösung wie in der 1. Versuchsreihe eine positive Ninhydrinreaktion. Ausser diesem Gruppenreagens auf freie α -Aminosäuren und in schwächerem Masse auf Peptide zeigten auch Nachweise auf spezifische Aminosäuren positive Ergebnisse. Die Untersuchung auf Peptidbindungen im diffundierten Material mit Hilfe der Biuretprobe ergab ein negatives Resultat.
- bb) Die intradentalen Abbaustufen zeigten ebenfalls, wenn auch in schwächerem Masse, eine positive Ninhydrinreaktion. Durch die Biuretprobe konnte hier das Vorhandensein von Peptidbindungen nachgewiesen werden.

3. Versuchsreihe

Dabei sollte die Frage geklärt werden, ob der Dentin-Zementmantel für proteolytisch wirksame Fermente durchlässig ist.

- aa) Zähne ohne Paraffinüberzug wurden in Steilbrustflaschen in verflüssigter, reagenzienfreier 15 %iger Gelatine fixiert. Nachdem die Gelatine erstarrt war, wurde bei Zimmertemperatur bebrütet.

V Versuchsergebnis

Im Bereich des gesamten freiliegenden Wurzelzementes zwischen Verschlusskappen- und Schmelz-Zementrand verflüssigte sich die Gelatine. Die Flüssigkeitshöfe flossen bei ihrer Vergrösserung zwischen den einzelnen Wurzeln zusammen, so dass sich eine klare Flüssigkeitsglocke zunächst im Be-

reich der Bifurkationen bildete. Durch veränderte Lichtbrechung der flüssigen gegenüber der erstarrten Gelatine waren diese sehr gut zu beobachten. Der Versuch die Gelatine durch Abkühlung wieder zum Erstarren zu bringen blieb erfolglos.

Nach dreimonatiger Bebrütung war die gesamte Gelatine verflüssigt; sie blieb geruchlos und klar.

bb) Im Parallelversuch wurden paraffinüberzogene Zähne verwendet. Hierbei zeigten sich keinerlei Reaktionen.

4. Versuchsreihe

Um ein Abfließen der Abbauprodukte aus dem foramen apicale durch eventuell undichte Stellen des Verschlussmaterials zu verhindern, wurden paraffinfreie Zähne (wie unter C beschrieben) derart im paraffinüberschichteten und mit 1 %iger Ninhydrinlösung versetzten Agar fixiert, dass die Wurzelkappen in die Paraffinschicht nicht eintauchten.

V Versuchsergebnis

Während der Bebrütung bildeten sich wiederum blauviolette Höfe um das im Agar freiliegende Wurzelzement, die sich vom unteren Rand der Paraffindecke ausgehend langsam bis zum Boden der Küvetten ausbreiteten. Über der Paraffinschicht konnte kein ausgetretenes Material nachgewiesen werden.

Nach der Bebrütung wurden die Zähne entnommen und von anhaftenden Agar- und Paraffinresten befreit. Das Wurzelzement war bis auf diejenigen Anteile, die von der Paraffindecke umschlossen waren, verfärbt. Die Zahnkrone blieb ungefärbt.

Das Zahnmark war wie in der 1. Versuchsreihe unter aa) beschrieben abgebaut.

b) BEIM HETEROLYTISCHEN ZAHNMARKABBAU

Es ergab sich nun die Frage, ob nach dem Verschluss der foramina apicalia der Dentinzementmantel für die beim bakteriellen Pulpenabbau entstehenden

Eiweisskörper ebenso passierbar ist wie beim abakteriellen. Gleichzeitig sollte nachgeprüft werden, ob neben Bakterienfermenten und gelösten Abbaustufen auch eventuell entstehende Gase die Hartschicht zu durchdringen vermögen, und inwieweit die Bakterien selbst dazu in der Lage sind.

Bei nachfolgenden Untersuchungen ergaben sich zunächst dahingehend Schwierigkeiten, dass selbst bei reichlicher Beimpfung der Zähne frischgeschlachteter Tiere mit virulenten Keimen eine bakterielle Zersetzung, wenn überhaupt, so nur sehr zögernd in Gang kam. Erst eine Zweitimpfung oder die Verwendung von kurze Zeit vorautolysiertem Material brachte das gewünschte Ergebnis unter stürmischem Ablauf.

1. Versuchsreihe

Sie diente der Untersuchung der Durchdringbarkeit der Dentin-Zementschicht für bakteriell entstandene Abbaustufen.

- aa) Vor dem Verschluss der foramina mit gangränösem Material beimpfte Zähne ohne Paraffinmantel wurden in ninhydrinhaltigem, 2 %igem Agar-Agar in üblicher Weise in Steilbrustflaschen fixiert und bei 37 Grad bebrütet.

Versuchsergebnis

An den freiliegenden Wurzelzementflächen zeigte sich schon nach relativ kurzer Zeit eine intensive Blauviolett-färbung. Der Agar war häufig in der Umgebung der Wurzelspitzen gesprengt und verbreitete einen penetranten Geruch.

- bb) Im Parallelversuch wurden paraffinüberzogene Zähne verwendet.

Versuchsergebnis

Im Gegensatz zu den Resultaten beim abakteriellen Pulpenabbau zeigten sich hier dieselben Ergebnisse wie unter aa) beschrieben, da die Paraffinschicht zum grössten Teil gesprengt und abgehoben war.

2. Versuchsreihe

Bei diesem Versuch sollten wie bei der 2. Versuchsreihe des autolytischen Gewebeabbaues die diffundierten Eiweisstoffe und die intradental verbliebenen Abbaustufen untersucht und die penetrierten Gase quantitativ dargestellt werden.

Zähne ohne Paraffinüberzug wurden in üblicher Weise in einer Steilbrustflasche fixiert und diese durch den durchbrochenen Gummipfropfen mittels Glasrohr und Schlauchverbindung mit einem pneumatischen Zylinder verbunden. Steilbrustflasche, Schlauchverbindung und Auffangzylinder waren luftblasenfrei mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gefüllt.

V Versuchsergebnisse

- aa) Wie beim autolytischen Gewebeabbau stellten sich auch hier die diffundierten Eiweisskörper nach Durchführung der Nachweisreaktionen als Aminosäuren dar. Die Biuretprobe verlief negativ.
- bb) Die intradental verbliebenen Gewebereste reagierten wiederum, wenn auch schwächer, ninhydrinpositiv und durch die Biuretprobe wurden Peptidbindungen nachgewiesen.
- cc) Nach eingangs zögernder, sichtbarer Gasdiffusion waren die Zementoberflächen bald von sich vergrößernden und später ablösenden Gasbläschen übersät, die sich zunächst unter dem Gummipfropfen sammelten und dann durch die Schlauchverbindung in den Auffangzylinder übergeführt wurden.

3. Versuchsreihe

Es sollte dabei geprüft werden, ob Fermente bakterieller Herkunft in der Lage sind durch den Hartsubstanzmantel hindurchzudiffundieren und so zur Verflüssigung der Gelatine führen. Ausserdem sollte die Gasdiffusion nachgeprüft und das Durchdringungsvermögen von Bakterien durch die Zahnhartsubstanz untersucht werden.

Die beimpften Zähne wurden in 15 %ige Gelatine eingebettet. Bebrütet wurde bei Zimmertemperatur.

Versuchsergebnis

Die entstehenden Flüssigkeitsglocken vergrösserten sich in dieser Versuchssreihe wesentlich schneller als beim autolytischen Abbau (siehe: a) 3. Versuchssreihe). Schon nach drei Wochen war die gesamte Gelatine verflüssigt, getrübt und von stark gangränartigem Geruch. Trotzdem weiterhin bebrütet wurde, blieb sie jedoch keimfrei.

In den anfangs entstandenen Flüssigkeitsbezirken sammelten sich schon nach kurzer Zeit Gasblasen, mit deren Hilfe beim Drehen der Steilbrustflaschen die genaue Ausdehnung der Flüssigkeitsglocken festgestellt werden konnte. Sie reichten, solange die Fermente nicht zu weit diffundiert waren genau von der Schmelz-Zement-Grenze bis zum Kernmasse- bzw. Siegellackrand der Verschlusskappen.

II. DAS VERHALTEN VON ABAKTERIELLEN UND BAKTERIELLEN PULPENABBAUPRODUKTEN IM TIERVERSUCH

Um die Eigenschaften der unter C II beschriebenen Substanzen im Tierversuch zu untersuchen, wurden ausgewachsene männliche Albinomäuse verwendet. Die Injektionen erfolgten ausschliesslich intraperitoneal. Zu Protokoll genommen wurde das Verhalten und eventuelle Letalität der Versuchstiere. Nach Versuchsende wurden Herz, Leber, Lunge, Milz, Nieren und Zwerchfell, im Vergleich zu den Organen unbehandelter Tiere, untersucht.

A) EINLEITENDE VERSUCHE

Zur Prüfung der Vertraglichkeit von Kalbspulpeneiweiss auf die Versuchstiere wurde einer Gruppe von fünf Mäusen je $0,1 \text{ cm}^3$ natives Eiweiss (siehe C II a)) wiederholt injiziert.

Zur Kontrolle wurde fünf weiteren Tieren je $0,1 \text{ cm}^3$ physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Erläuterung der Tabellen

Um sämtliche Tabellen einheitlich gestalten zu können wurde nachfolgende Form gewählt. Links steht jeweils die Anzahl der Tiere; über den einzelnen Tabellenabschnitten ist die Art und Menge des Injektionsmaterials angegeben. Die Zahlen in der ersten Zeile geben an, um die wievielte Injektion des betreffenden Materials es sich handelt. Die Zahlen darunter in der Tabelle geben an, am wievielten Tag nach Versuchsbeginn diese Injektion stattfand.

TABELLE I

Natives Kalbspulpeneiweiss

	natives Eiweiss 0,1 ccm							physiologische Kochsalzlösung 0,1 ccm						
Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
5 Tiere	1	6	14	20	35	40	46							
5 Tiere								1	6	14	26	35	40	46

Erläuterung der Tabelle siehe oben.

Versuchsergebnis

Sowohl das Verhalten der Mäuse im Vergleich zu den Kontrolltieren, selbst nach längerer Versuchsdauer, als auch die später erfolgte histologische Untersuchung zeigten keinerlei Veränderungen. Albinomäuse wurden also durch intraperitoneal injiziertes Kalbspulpeneiweiss nicht sensibilisiert und somit waren die Voraussetzungen für die Hauptversuche gegeben.

B) HAUPTVERSUCHE

Für nachfolgende Untersuchungen wurde ein Teil der Versuchstiere mit Reducdyn bzw. Ferronascin vorbehandelt, um bei eventueller Verhaltensänderung oder Letalität der Tiere Rückschlüsse auf die Art der pathologischen Wirkung des Injektionsmaterials ziehen zu können.

Wirkungsweise des Reducdyns

Acetyl-homocystein-thiolakton und Cystein stabilisieren und aktivieren lebenswichtige Fermentsysteme, vor allem der Leberzellen, deren Schädigung durch Infektion oder toxische Substanzen zur Nekrose des Parenchyms führt. Sie wirken präventiv und kurativ antinekrotisch sowie lipotrop. Als physiologische Träger von Sulfhydrylgruppen sind sie für intermediäre Stoffwechselleistungen und zur Aufrechterhaltung des Redoxpotentials von entscheidender Bedeutung.

Bei akuten Vergiftungen schützt Reducdyn die wirksamen Gruppen der Zellfermente durch Bindung thioloxyder Toxine. Es wirkt ausserdem antiallergisch.

Es findet unter anderem Anwendung bei infektiösen und toxischen Lebererkrankungen, Vergiftungen und allergischen Dermatosen.

Wirkungsweise von Ferronascin

Das in Ferronascin komplex gebundene Eisen wird im Blutkreislauf in der hämatopoetisch wirksamen ionisierten Form abgegeben. Die Ionisierung erfolgt allmählich, so dass Nebenwirkungen ausbleiben. Ferronascin fordert die Bildung von Erythrozyten, Hämoglobin und eisenhaltigen Stoffwechselerfermenten und erhöht den Eisengehalt des reticuloendothelialen Systems.

I. Abakterielle Abbaustufen im Tierversuch

a) Durch die Zahnhartsubstanz diffundierte Stoffe

Der Untersuchung der durch den Hartsubstanzmantel diffundierten Produkte auf das Verhalten im Tierversuch diente eine weitere Gruppe von 10 Mäusen. Keines der Tiere war vorbehandelt und als Injektionsmaterial dienten Gelatine bzw. physiologische Kochsalzlösung, in denen das Autolysat aufgefangen worden war (siehe C II b)).

Im Kontrollversuch wurde reine sterile Gelatine bzw. sterile physiologische Kochsalzlösung verwendet.

Die Injektionsmenge betrug je Tier $0,1 \text{ cm}^3$.

TABELLE 2

Durch die Zahnhartsubstanz diffundiertes Autolysat

Injektion	Reducdyn 0,1 ccm				Ferronascin 0,1 ccm				Autolysat 0,1 ccm										
	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
5 Tiere	1	4	32	36					11	15	20	25	40	46	50	54			
5 Tiere					1	32	4	36	11	15	20	25	40	46	50	54			
10 Tiere									7	11	15	20	25	32	36	40	46	50	54

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23

Versuchsergebnis

Auch nach mehrmaliger Wiederholung der Injektionen zeigten sich wie bei den Kontrollgruppen bei keinem der fünf Tiere Veränderungen, die auf toxische oder allergische Vorgänge hätten schliessen lassen.

b) Intradental verbliebene Abbaustufen

Um die Verhältnisse, wie sie bei unverschlossenem foramen apicale gegeben sein können, nachzuahmen, wurde in einer weiteren Versuchsreihe zehn mit Reducdyn bzw. Ferronascin vorbehandelten und zehn unvorbehandelten Albinomäusen intradental entstandenes Autolysat und partiell abgebautes Pulpenmaterial (siehe C II b) 2)) injiziert. Die Vorbehandlung mit Reducdyn bzw. Ferronascin erfolgte, um beim eventuellen Auftreten pathologischer Veränderungen herauszufinden, ob das Injektionsmaterial toxisch oder sensibilisierend wirkte.

Sowohl von Reducdyn bzw. Ferronascin als auch von der Autolysenflüssigkeit wurden 0,1 cm³/Injektion und Tier verabreicht.

TABELLE 3

Gesamtautolysat

	Gelatine + diff. Autolysat 0,1 ccm					phys. NaCl + diff. Autolysat 0,1 ccm					sterile Gelatine 0,1 ccm					sterile phys. NaCl 0,1 ccm				
Injektion:	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
5 Tiere	1	4	11	39	46															
5 Tiere						1	5	19	41	46										
5 Tiere											1	4	11	39	46					
5 Tiere																1	5	13	41	46

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23.

Versuchsergebnis

Bei den mit Ferronascin vorbehandelten fünf Mäusen bildeten sich vierzig Tage nach Beginn sowie einmaliger Wiederholung der Medikamentengaben an der Injektionsstelle harte, verschiebliche, erbsengrosse Knoten. Um den Versuch nicht zu unterbrechen wurde zur Verabreichung des Autolysenmaterials auf der anderen Bauchseite eingestochen. Nach Absetzung des Medikamentes Ferronascin verkleinerten sich die Knoten sehr rasch und waren nach vierzig Tagen vollständig resorbiert. Bei den anderen fünfzehn Tieren zeigten sich wie bei den Kontrolltieren während und nach Versuchsdauer keinerlei Reaktionen.

II. Bakterielle Abbaustufen

Um das Verhalten von heterolytisch abgebautem Zahnmark im Tierversuch zu prüfen, wurden folgende Versuchreihen angesetzt:

a) Die Reaktion auf diffundierte Stoffe

Einer Gruppe von fünf unvorbehandelten Albinomäusen wurden je Injektion und Tier $0,1 \text{ cm}^3$ keimfreie Gelatine, in der das diffundierte Heterolysat aufgefangen war, injiziert (siehe C II c) 1)).

TABELLE 4

Durch die Zahnhartsubstanz diffundiertes Heterolysat

	Gelatine + diff. Heterolysat 0,1 ccm					
Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.
5 Tiere	1	5	11	32	37	43

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23.

Versuchsergebnis

Wiederum zeigten sich bei keinem der Versuchstiere irgendwelche Reaktionen, die Rückschlüsse auf Unverträglichkeit der sterilen Abbaustoffe zugelassen hätten.

b) Die Reaktion auf das Gesamtheterolysat

Um auch beim bakteriellen Pulpenabbau die Verhältnisse, so, wie sie bei unverschlossenem foramen apicale gegeben sein können, nachzuahmen, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen:

aa) Toxinauszug

Von dem nach Schach (siehe C II c) 2)) hergestellten Toxinauszug wurden fünf unvorbehandelten und fünf mit je $0,2 \text{ cm}^3$ Reducdyn vorbehandelten Tieren wiederholt $0,05 \text{ cm}^3$ /Injektion und Tier verabreicht.

TABELLE 5

Toxinauszug aus dem Gesamtheterolysat

	Reducdyn 0,2 ccm		Toxinauszug 0,05 ccm					
Injektion	1.	2.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
5 Tiere			1	7	14	17	22	37
5 Tiere	1	14	3	7	17	22	37	

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23.

Versuchsergebnis

Keines der Tiere zeigte vom Normalen abweichende Reaktionen.

bb) Heterolysat-Filtrat

Zehn weiteren unvorbehandelten bzw. mit $0,2 \text{ cm}^3$ Reducdyn vorbehandelten Mäusen wurde von dem bakterienfrei filtrierten Heterolysat (siehe C II c) 2)) jeweils $0,05 \text{ cm}^3$ /Injektion und Tier mehrmals injiziert.

TABELLE 6

Filtriertes Gesamtheterolysat

Injektion	Reducdyn 0,2 ccm			Heterolysat-Filtrat 0,05 ccm						
	1.	2.	3.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
5 Tiere				1	4	14	17	32	37	45
5 Tiere	1	4	14	7	17	22	37	45		

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23.

Versuchsergebnis

Da wiederum keines der Tiere Reaktionen zeigte, wurde der folgende Versuch angesetzt:

cc) Reines verdünntes Heterolysat

1. Im Tierversuch

Fünf mit $0,2 \text{ cm}^3$ vorbehandelten und fünf unvorbehandelten Albinmäusen wurden pro Tier und Injektion $0,05 \text{ cm}^3$ des verdünnten, unfiltrierten und keimhaltigen Heterolysenmaterials mehrmals appliziert (siehe C II c) 2)).

TABELLE 7

Verdünntes Gesamtherolysat

	Reducdyn		reines verdünntes Heterolysat			
	0,2 ccm		0,05 ccm			
Injektion	1.	2.	1.	2.	3.	4.
5 Tiere	1	14	5	22		
5 Tiere			1	5	14	22

Erläuterung der Tabelle siehe Seite 23.

Versuchsergebnis

Eines der mit Reducdyn vorbehandelten Tiere ging vierzehn Tage und zwei weitere vier Wochen nach Beendigung der Versuche ein. Es handelte sich dabei um alte Tiere, die im Gruppenkäfig gehalten wurden und die schon vor Versuchsbeginn an einer Krankheit litten, die immer stärker werdende Hauterscheinungen auf der ganzen Körperoberfläche hervorrief. Die Haut war schwammig verdickt und an den Stellen, an denen die Haare ausgefallen waren gerötet und papulös.

Es konnte aber beobachtet werden, dass auch, ausserhalb jeglicher Tierexperimente stehende, junge Albinomäuse, die an dieser Krankheit litten, nach einigen Wochen eingingen.

Sämtliche anderen Tiere zeigten auch bei dieser Versuchsanordnung keinerlei feststellbare Reaktionen und waren wie die der vorausgehenden Versuchsreihen selbst nach Monaten noch erscheinungsfrei.

2. In der qualitativen und quantitativen Keimbestimmung

Die Gramfärbung ergab:

1. Grampositive Kokken
2. Grampositive Stäbchen
3. Gramnegative Stäbchen

Hämolytisch wirksame Bakterien konnten nicht gefunden werden.

Die Keimzahlbestimmung ergab 26 Mill. Keime/cm³ Hetero-
lysat.

Den Versuchstieren wurden also ungefähr 130 000 Keime/In-
jektion verabreicht.

III. Histologische Untersuchungen

Von Tieren aus sämtlichen Versuchsreihen wurden Herz, Leber, Lunge, Milz, Nieren und Zwerchfell histologisch im Vergleich zu gesunden Kontroll-
tieren untersucht.

Ergebnis

Bei keinem der untersuchten Organe aus allen Versuchsgruppen konnten pathologische Veränderungen gegenüber den Präparaten gesunder Vergleichs-
organe gefunden werden.

I. DIFFUSIONSMÖGLICHKEITEN UND ART DER DIFFUNDIERTEN EIWEISSABBAUPRODUKTE

Rosenzweig und Madorsky (28), sowie die Beobachtungen Schachs (32), zeigten, dass nach Traumen wie Luxation, Embolie usw. das Zahnmark einem autofermentativen Abbau unterliegen kann, falls keine Infektion stattgefunden hat. Das Resultat der totalen Autolyse ist wie bei der totalen Heterolyse die völlige Verflüssigung der Pulpa und die Zerlegung der Eiweisskörper in niedrigmolekulare Bausteine. Voraussetzung ist jedoch, wie Schach (32) nachgewiesen hat, eine Abflussmöglichkeit für diese Abbaustufen. Die Versuchsergebnisse mit paraffinüberzogenen Zähnen bestätigen diese Beobachtungen.

Heiss (13) sagte 1941: "Experimentelle Untersuchungen haben uns gezeigt, dass sowohl Bakterien als auch Toxine (es handelt sich dabei um Tetanustoxin) in der Lage sind, den Dentin- bzw. Dentinzementmantel des Zahnes direkt zu passieren." Bakterien können also nur Dentin, nicht jedoch die Zementschicht durchdringen. Weiter sagt er: "Wenn wir an die umstimmende Wirkung sogenannter Endoallergene glauben, dann wird auch schon der sterile Verfall in den Dentinkanälchen zu einer Gefahr für den Körper, denn es erscheint mir sicher, dass ein ständiger stofflicher Austausch zwischen Zement und Zahnbein einerseits und der Zahnumgebung andererseits erfolgt."

Götte und Hattemer (11) konnten nachweisen, dass Arsen durch Diffusion den Zahnhartsubstanzmantel zu durchdringen vermag.

Schach (32) stellte fest, dass auch Bakterienfarbstoffe in der Lage sind, durch Dentin und Zement hindurchzudiffundieren.

Die unter (D.I. a)) beschriebenen Versuche haben gezeigt, dass darüber hinaus sowohl proteolytisch wirksame Fermente, als auch die beim abakteriellen Pulpenabbau entstehenden Produkte die Dentin-Zementschicht passieren. Eine Ausschwemmung dieser Stoffe in den Organismus ist also neben dem Durchtritt durch das foramen apicale und eventuelle Ramifikationen auch über den Hartsubstanzmantel möglich, soweit dieser nicht vom Schmelz überzogen ist.

Bei den die Gelatine verflüssigenden Fermenten handelte es sich zweifel-

los um solche tryptischer Art, da nur diese bei einem um den Neutralpunkt liegenden pH-Wert aktiv sind.

Als diffundierte Eiweissabbaustufen konnten mit Hilfe des Gruppenreagens Ninhydrin und spezifischer Nachweisreaktionen freie α -Aminosäuren gefunden werden.

Abderhalden und Bergmann (1) berichten: "Von Albumosen und Peptonen wirken nur solche toxisch, welche ein höheres Molekulargewicht besitzen". Die Biuretprobe ergab, dass für hohermolekulare Bruchstücke, die möglicherweise toxisch wirken könnten, der Dentin-Zementmantel nicht passierbar ist.

Weitaushäufiger als der autofermentative Pulpenabbau ist bei menschlichen Zähnen die Zahnmarkverflüssigung durch proteolytisch wirksame Bakterien zu beobachten (35).

Die Untersuchungen (siehe D. I. b)) haben gezeigt, dass die beim bakteriellen Abbau entstehenden Produkte ebenfalls in der Lage sind, den Hartsubstanzmantel, soweit dieser Schmelzfrei ist, zu durchdringen, und zwar der Geschwindigkeit des intradentalen Ablaufs entsprechend wesentlich schneller als es beim autolytischen Zersetzungsprozess der Fall ist.

Analog dazu diffundieren pro Zeiteinheit wesentlich mehr tryptische Fermente durch die Hartsubstanzschicht, wie durch die rasche Verflüssigung der Gelatine gezeigt werden konnte.

Die Beobachtungen von Heiss (13), dass intaktes Wurzelzement für Bakterien nicht passierbar ist, konnten auch bei der relativ dünnen Wurzelzementschicht der Rinderzähne gemacht werden, denn in der verflüssigten Gelatine waren keine Bakterien nachzuweisen.

Ferner zeigte sich, dass beim heterolytischen Zahnmarkabbau Gase entstehen und dass diese ebenfalls in der Lage sind, Dentin und Zement zu durchdringen. Diese diffundierten Gase ermöglichten bei den paraffinüberzogenen Zähnen auch den völligen Abbau des Zahnmarkes, da durch den Druck die Paraffindecke über dem freiliegenden Wurzelzement abgehoben und so ein Diffusionsweg für die Abbauprodukte geschaffen wurde. Dass auch beim bakteriellen Gewebeabbau diese Diffusionsmöglichkeit gegeben sein muss, hat Schach (32) nachgewiesen.

Die Untersuchung der diffundierten Eiweissbruchstücke ergab wie bei der Autolyse freie α -Aminosäuren. Auch hier konnten mit der Biuretprobe keine höhermolekularen Peptide und Peptone im umgebenden Medium nachgewiesen werden.

In Analogie zu den Diffusionsmöglichkeiten beim autolytischen Pulpenabbau konnte also auch hier festgestellt werden, dass für eventuell toxische höhermolekulare Abbaustufen (1) nur der Ausbreitungsweg über das foramen apicale oder vorhandene Ramifikationen möglich ist.

Der interessante Nebenbefund, dass in frischem Pulpengewebe intradental nur schwer eine Heterolyse in Gang zu bringen war, bestätigt die Beobachtung Schachs (32), dass eine kurzfristige Autolyse als "Matrix" notwendig zu sein scheint. Hiller (15) hat ausserdem nachgewiesen, dass tryptische Fermente natives Eiweiss nicht angreifen.

II. DAS VERHALTEN DER DIFFUNDIERTEN UND INTRADENTAL VERBLIEBENEN EIWEISSABBAUSTUFEN IM TIERVERSUCH

Durch die einleitenden Versuche (siehe D. II. a)) konnte nachgewiesen werden, dass Albinomäuse durch intraperitoneal injizierte natives Kalbspulpen-eiweiss nicht zu sensibilisieren sind. Dies war eine wichtige Voraussetzung für alle nachfolgenden Tierversuche, da andernfalls die Ergebnisse völlig verfälscht worden wären.

Da bei verschiedenen Autoren nicht klar zum Ausdruck kommt, ob sie neben bakteriellen Toxinen oder Allergenen auch abakteriell entstandene für ein Herdgeschehen verantwortlich machen, soll auf eine Aufgliederung in der Ergebnisbesprechung verzichtet werden.

Um die Verhältnisse, wie sie bei verschlossenem bzw. offenem foramen apicale gegeben sein können, nachzuahmen, wurden sowohl die diffundierten, als auch die intradental verbliebenen Eiweissabbaustufen den Versuchstieren injiziert.

Die von Rosenow (27) 1924 an Hunden gemachte Beobachtung, dass in den Peritonealraum eingeführte Bakterien eine spezifische Lokalisation zur Folge hatten, konnte in unserer Versuchsanordnung bei männlichen Albinomäusen nicht gemacht werden. Es kam weder zu Metastasenbildung an spezifischen Organen, noch zu einer allgemeinen Sepsis. Die Tiere überstanden die Bakterieninjektion ohne feststellbare Schädigung.

Die von Pässler (20) 1930 vertretene Meinung, dass die Bakterien beim Übertritt aus den "Toten Räumen" in den Organismus zugrunde gehen und so Endotoxine entstehen können, die dann zur Schädigung an empfindlichen Stellen führen, konnte, wie die histologischen Untersuchungen von Herz, Leber, Lunge, Milz, Nieren und Zwerchfell zeigten, bei dieser Art der Versuchsanordnung nicht bestätigt werden.

Eine Toxinwirkung wie sie Slauk (30) 1937 neben der hamatogenen Keimstreuung, für ein Herdgeschehen verantwortlich macht, konnte bei den Versuchstieren nicht festgestellt werden. Die relativ hohen Injektionsmengen von abakteriell bzw. bakteriell abgebautem Pulpengewebe wurden von den Mäusen ohne sichtbare Reaktionen vertragen, und auch bei der histologischen Organuntersuchung konnten keine pathologischen Veränderungen gefunden werden.

Hiller (15) und Mitarbeiter sprachen den beim Eiweissabbau intermediär entstehenden Polypeptiden bereits eine gewisse Bedeutung für das Herdgeschehen zu. Gabelein (9) vertrat 1956 die Meinung, dass das gebildete Dimethylsulfid für vom Fokus ausgehende Fernwirkungen verantwortlich zu machen sei.

Die Untersuchungsergebnisse von Maschinski (19) lassen an diesen Theorien starke Zweifel aufkommen. Mit Hilfe der Sephadex-Säulen-Chromatographie durchgeführte Versuche zeigten, dass beim bakteriellen Pulpenabbau nur ungefähr 1/1000 des Gesamtheterolysates höhermolekulare Polypeptide sind (persönliche Mitteilung), die nach Aberkalden und Bergmann (1) eventuell toxisch wirken könnten. Weiterhin konnte er nachweisen, dass die Menge der Thioäther nur 1/100 des gebildeten Schwefelwasserstoffs beträgt, wobei die Toxizität des letzteren 100fach stärker ist.

Glaser (10) beruft sich in ihrer 1964 aufgestellten Behauptung, wonach tierexperimentelle Untersuchungen bewiesen haben, dass Mikromengen zerfallenden Eiweisses eine rein toxische Wirkung mit letalem Ausgang auf das Versuchstier ausüben, hauptsächlich auf die von Eger (7) durchgeführten Tierversuche (persönliche Mitteilung).

Eger (7) wies 1961 nach, dass geringe Mengen von aus Bakterien gewonnenen Lipopolysacchariden die Resistenz der Versuchstiere gegen Allylalkohol erhöhen, während grössere Gaben die Resistenz vermindern.

Mit Hilfe des Selye'schen Granulombeutels an Ratten durchgeführte Versuche Egers ergaben die selben Ergebnisse. Unter die Rückenhaut einer Ratte wird dabei Luft injiziert und in die entstandene Luftblase Krotonöl eingebracht. So soll ein abakterieller Fokus entstehen, der atenkotrope Stoffe enthalten soll. Nach Entnahme des Exsudates und dessen Homogenisierung wurde es gesunden Ratten intravenös verabreicht.

0,1 ml bewirkten Stimulierung, das heisst Resistenzsteigerung, während 0,5 ml eine vorübergehende Steigerung und dann massiven Abfall der Resistenz gegenüber Allylalkohol hervorriefen.

Bei unserer völlig andersartigen Versuchsanordnung konnten keine derartigen Beobachtungen gemacht werden. Weder die bakteriellen noch die abakteriellen Abbauprodukte, seien es die intradental verbliebenen oder die durch die Zahnhartsubstanz diffundierten, zeitigten irgendwelche Vergiftungserscheinungen. Von einem Nachweis, dass Mikromengen zerfallenden Eiweisses eine rein toxische Wirkung mit letalem Ausgang auf das Versuchstier ausüben, kann unseres Erachtens bei den Eger'schen Versuchen nicht gesprochen werden, da nicht die hohen Dosen "atenkotroper Stoffe" die Letalität bewirkten, sondern der Allylalkohol, während kleine Mengen sogar die Resistenz steigerten.

Eine allergische Reaktion, wie sie Berger und Hansen (3) 1939, Siegmund (29) 1950 und Thielemann (36) 1956 für ausschlaggebend bei Herderkrankungen hielten, konnte selbst nach über sechswöchiger Versuchsdauer bei unseren Versuchstieren nicht beobachtet werden. Vielleicht sind Albinomäuse in diesem Falle ungeeignete Versuchstiere, aber auch die von Heiss (13) 1951 durchgeführten Versuche an Meerschweinchen, wobei das Antigen aus toten menschlichen Zähnen gewonnen worden war, führten ebenfalls zu einem negativen Ergebnis. Desweiteren konnte Heiss (13) "bei Versuchspersonen keine klaren Reaktionen, weder als kutanes Zeichen noch als Veränderung im Blutbild, weder im Rahmen einer Sofort- noch in Form einer Spätreaktion", auf das aus extrahierten Zähnen gewonnene und dem Träger injizierte Antigen, feststellen.

Die von Dittmar (6) 1959 vertretene Meinung: "Man darf heute die Tatsache als gesichert gelten lassen, dass von chronischentzündlichem Herd aus nicht nur eine Keimstreuung und eine Toxinausschwemmung zustande kommen,

sondern dass auch proteolytische Zerfallsprodukte auf lymphohamatogenem Wege als Allergene in den Organismus gelangen", konnte bei unserer Versuchsanordnung nicht bestätigt werden.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass sich die an Albinomäusen gemachten Beobachtungen in keiner Weise auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Untersucht wurden die postmortalen Abbaustufen des Pulpeneiweisses im Hinblick auf ihre Diffusionsfähigkeit durch die Zahnhartsubstanz in vitro und ihr Verhalten im Tierversuch.
2. Für die Diffusionsuntersuchungen wurden Kälberzähne und für die Tierversuche männliche Albinomäuse verwendet. Die Injektion des Autolysen- bzw. Heterolysenmaterials erfolgte intraperitoneal.
3. Der intradental ablaufende Zahnmarkabbau kann abakteriell und bakteriell erfolgen.
4. Der Abbau bleibt unvollständig, wenn für die entstehenden niedrigmolekularen Eiweissabbaustufen keine Abflussmöglichkeit besteht.
5. Bei verschlossenem foramen apicale besteht die Möglichkeit der Diffusion durch den Dentin-Zement-Mantel.
6. Die Fähigkeit der Diffusion besitzen neben Fermenten und Gasen nur niedrigmolekulare Stoffe wie freiwerdende α -Aminosäuren; für höhermolekulare Abbaustufen ist die Zahnhartsubstanz nicht passierbar.
7. Albinomäuse sind durch natives Kalbspulpeneiweiss nicht sensibilisierbar.
8. Weder die beim abakteriellen bzw. bakteriellen Pulpenabbau entstandenen höhermolekularen noch die durch die Zahnhartsubstanz diffundierten niedrigmolekularen Stoffe zeigten im Tierversuch toxische oder sensibilisierende Eigenschaften.
9. Die Injektion von virulenten Keimen, isoliert aus gangränösem Wurzelkanalinhalt, führt nicht zu Metastasenbildung.
10. Bei der histologischen Untersuchung von Herz, Leber, Lunge, Milz, Nieren und Zwerchfell der Versuchstiere konnten keinerlei pathologische Veränderungen festgestellt werden.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abderhalden R.:
Grundriss der Allergie; B.Schwabe Verlag, Basel 1950
2. Adloff, P.: Dentale Herdinfection und konservierende Zahnheilkunde.
Z.R.37, 1371, 1928
- Die Lehre von der Herdinfection. Z.R.39, 2173, 1930
3. Berger, W. und Hansen, K.:
Allergie, G.Thieme Verlag, Leipzig 1940
4. Böhmig, R. und Klein, P.:
Pathologie und Bakteriologie der sogenannten Herdinfection.
Z.f. Rheumaforsch.15, 1, 1956
5. Bottyan, I.: Das Antigen nach Bottyan. D.Z.Wschr.46, 469, 1943.
6. Dittmar, F.: Autoallergisierung durch Fokalinfection ihre Symptomatik
und Therapie. Regensburger Jahrbuch für Fortbildung, 8,
1959/60
7. Eger, W.: Neue Forschungsergebnisse zu Herd und Herdgeschehen.
Die Umschau i. Wissenschaft u. Technik. 15/1960
- Der Fokus als Streuherd endogener Reizstoffe im Modell-
versuch. Ärztl.Praxis XIII, 46, 1961
- Herdgeschehen in neuer Sicht, Materia Medica, Nordmark
XIII, 10.Sept.1961
8. Franke, W.: Klinische Stellungnahme zur Frage der dentalen Fokalin-
fection. D.Med.Wschr.55, 1033, 1929
9. Gäbelein, K.: Die chemische Isolierung toxischer Stoffe in gangränösen
Pulpen. Tagungsbereichte der DAH, C.Hanser Verlag,
München, 1955
- Sind Thioäther toxische Stoffe im Sinne des Herdgeschehens.
Ärztl.Praxis, Febr.1956
- Zur Frage der Existenz der Thioäther beim gangränösen
Abbau. DZZ 14, 5, 1959
10. Glaser, M.: Ist das Wurzelbehandlungsproblem reif zur Grundsatzent-
scheidung? Ärztl.Praxis XV, 24, 1527, 1963

11. Götte und Hattemer, A.J.:
Der heutige Stand der Herdforschung in ärztlicher Sicht.
Tagungsberichte der DAH, C.Hanser Verlag, München
1961
12. Grumbach, A.:
Herdingfektion. Klin.Wschr.12, 409, 1933
- Die dentogene Herdingfektion. DZZ 12, 365, 1957
13. Heiss, J.:
Der Bottyantest. Diagnose der Herderkrankung. Berichts-
band der DAH, C.Hanser Verlag, München 1953
- Wurzelspitzenresektion, periapicale Ostitis und dentogene
Infektion. D.Z.Wschr.44, 709, 1941
14. Hennig, K.: Zur Morphologie und Histologie der Rinderzähne.
Diss.med.dent., München 1959
15. Hiller, Zinnert und Geffert:
Untersuchungen über das Vorkommen hochmolekularer
Eiweissabbaustufen im gangränösen Zahn. Zahnärztl.Mitt.,
11, 1954
Hiller E.: Neuere Erkenntnisse über die Bedeutung gewisser Zerfalls-
produkte im gangränösen Zahn für die Herdforschung.
Zahnärztl.Mitt.14, 1954
- Untersuchungen über den Eiweissabbau im Zahn und ände-
ren Herden und seine Bedeutung für das Problem der Herd-
erkrankungen. Berichtsband der DAH, C.Hanser Verlag,
München 1956
16. Hunter: zit. nach Lautenbach.
17. Klees, L.: Das Antigen nach Bottyan als diagnostisches Hilfsmittel
bei dentaler Herdingfektion. Z.f.Stoma.40, 364, 1942
18. Lautenbach, E.:
Das dentogene Herdgeschehen unter besonderer Berücksich-
tigung des nervalen Anteils. C.Hanser Verlag, München
1962
19. Maschinski, G. und Bürger, K.:
Untersuchungen über die schwefelhaltigen Abbauprodukte
von Pulpeneiweiss. DZZ 14, 5, 1959

20. Passier, H.W.: Über die Beziehungen einiger septischer Krankheitszustände zu chron. Infektionen der Mundhöhle. Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. 26, 321, 1909
- Über Herdinfektion. Kongressblatt inn. Med. S. 381, 1930
21. Pfeiffer, W. und Weskott, H.: Herderkrankungen in statistischer und individueller Sicht. Ärztl. Praxis XV, 24, 1963
22. Precht, E.: Fokale Infektion. D. Med. Wschr. 53, 27, 1131, 1927
23. Proell, F.: Über die diagnostischen Hilfsmittel bei Verdacht auf dentale Herdinfektion unter besonderer Berücksichtigung des Bottyan'schen Antigens. Z. R. 16, 241, 1947
24. Remky, H.: Die Histaminprobe an der Augapfelbindehaut in "Diagnose der Herderkrankung". C. Hanser Verlag, München 1953
25. Rippel-Baldes, A.: Grundriss der Mikrobiologie. Springer Verlag, Berlin 1955
26. Rössle, R.: Über Fokalinfektion (Anatomischer Bericht). Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. J. F. Bergmann Verlag 1939
27. Rosenow, E.: Experimentelle und klinische Studien über Herdinfektion und elektive Lokalisation. Vjschr. f. Zahnh. 40, 350, 1924
28. Rosenzweig, K.A. und Madorsky, M.: Klinische, röntgenologische und bakteriologische Befunde in traumatisierten Frontzähnen. DDZ, XII, 338, 1958
29. Siegmund, H.: Die Stellung der Fokalinfektion im Rahmen einer allgemeinen Infektionslehre. Ztbl. ZMKH 3, 241, 1938
30. Slauk, A.: Von Herdinfektion und den derzeitigen Anschauungen ihrer Wirkungsformen. D. Z. Wschr. 42, 707, 1939
31. Spreter von Kreudenstein, Th.: Dentinstoffwechselstudien. DZZ, 6, 1955
32. Schach, H.: Über Schwermetallbindungen an extra- und intrazellulärem Plasma. DZZ, 12, 20, 1957
- Neue Erkenntnisse über Wirkungseffekte menschlicher Serumproteine im Rahmen der Herdforschung. Berichtsband der DAH, C. Hanser Verlag, München 1955

- Schach, H.: Untersuchungen über das Schicksal einer dosierten Keimvermehrung von bestimmter Zusammensetzung in einem anaerob vorautolysierten Gewebe. Zentrbl.f.Bakt.I. Orig. 173, 594, 1958
- Untersuchungen in vitro über Ursachen der Keimverminderung während des Ablaufs einer geschlossenen Gangrän. ZMK, 34, 3 u. 4, 1960
33. Schottmüller, H.:
Über den angeblichen Zusammenhang zwischen Infektionen der Zähne und Allgemeinerkrankungen. D.Med.Wschr.48, 181, 1922
34. Schubert, H. und Ph.:
Grundlagenforschung an Pulpeneiweiss zu Fragen des Herdgeschehens. DZZ 10, 24, 1955
35. Schug-Kösters, M.:
Die Behandlung der Pulpa und des apicalen Parodontium. Berlinische Verlagsanstalt, Berlin 1959
36. Thielemann, K.:
Herderkrankungen und Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Dr.Max Gehlen, Leipzig, Buchverlag der Deutsch.Zahnärzteschaft 1944
- Herderkrankungen, Grundlagenforschung und Praxis. C.Hanser Verlag, München 1956
37. Veil, W.:
Über die odontogene fokale Infektion und ihre Bedeutung für die Medizin. Verh.d.deutsch.Ges.f.inn.Med. J.F.Bergmann Verlag, 525, 1939
38. Wannenmacher, E.:
Streptokokkeninfektion der Zähne und dentale Herdinfektion. D.Med.Wschr.65, 548, 1939

Es sei mir gestattet Frau Prof. Dr. Dr. M. SCHUG-
KÖSTERS für die Überlassung des Themas zu danken.

Besonderen Dank auch Herrn Dr. Dr. H. SCHACH
für freundliche Hinweise und Anleitungen.

L E B E N S L A U F

Ich, Alfred Mayer, wurde am 13.4.1939 in Haunstetten bei Augsburg als Sohn des Zahnarztes Alfred Mayer und seiner Ehefrau Gertrud geboren.

Ich besuchte von 1945 bis 1950 die Volksschule in Kissing, danach bis 1958 das Realgymnasium in Augsburg und anschliessend das Nymphenburger Gymnasium in München, wo ich im Juni 1960 das Abitur ablegte.

Zum Wintersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und wählte als Studienfach Zahnheilkunde. Das Physikum legte ich nach dem Sommersemester 1963 in München ab. Das Staatsexamen nach dem Wintersemester 1965/66 ebenfalls in München.

